

L2 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN  
AN 1998:682041 CAPLUS  
DN 129:347304  
ED Entered STN: 28 Oct 1998  
TI **Estrogen and androgen combinations to increase bone density**  
IN Hiyama, Yoshiyuki; Tamura, Makoto; Furuyaya, Kazuyuki; Morita, Yoshiko;  
Aoyama, Ikuo  
PA Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., Japan  
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 10 pp.  
CODEN: JKXXAF  
DT Patent  
LA Japanese  
IC ICM A61K031-565  
ICS A61K031-565  
CC 63-6 (Pharmaceuticals)  
Section cross-reference(s): 1  
FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 10279483	A2	19981020	JP 1998-22353	19980203
PRAI	JP 1997-21451		19970204		

AB Administration of estrogens and aromatase-nonmetabolizable androgens increases bone d., thereby prevents osteoporosis. A tablet was formulated containing dihydrotestosterone 1-4.8, estradiol 0.02-0.12, starch 70, and lactose 25 parts.

ST **estrogen androgen combination bone density enhancement; tablet dihydrotestosterone estradiol osteoporosis**

IT Estrogens  
RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)  
(conjugated; estrogen and androgen combinations to increase bone d.)

IT Bone formation  
Osteoporosis  
(estrogen and androgen combinations to increase bone d.)

IT Androgens  
Estrogens  
RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)  
(estrogen and androgen combinations to increase bone d.)

IT Drug delivery systems  
(implants; estrogen and androgen combinations to increase bone d.)

IT Drug delivery systems  
(injections; estrogen and androgen combinations to increase bone d.)

IT Drug delivery systems  
(microspheres; estrogen and androgen combinations to increase bone d.)

IT Drug delivery systems  
(tablets; estrogen and androgen combinations to increase bone d.)

IT Drug delivery systems  
(tapes; estrogen and androgen combinations to increase bone d.)

IT 50-28-2, Estradiol, biological studies 50-50-0, Estradiol benzoate

53-16-7, Estrone, biological studies 53-39-4, Oxandrolone 113-38-2,  
Estradiol propionate 438-22-2, Androstane 521-11-9, Mestanolone  
521-18-6, Dihydrotestosterone 979-32-8, Estradiol valerate 2236-31-9,  
Estriol propionate 10418-03-8, Stanozolol  
RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological  
study, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES  
(Uses)

(**estrogen** and **androgen** combinations to increase  
bone d.)

=>

**MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):**

(19)【発行国】  
日本国特許庁 (J P)

**(19)[ISSUING COUNTRY]**  
Japan Patent Office (JP)

(12)【公報種別】  
公開特許公報 (A)

**(12)[GAZETTE CATEGORY]**  
Laid-open Kokai Patent (A)

(11)【公開番号】  
特開平 10-279483

**(11)[KOKAI NUMBER]**  
Unexamined Japanese Patent (1998-279483)  
Heisei 10-279483

(43)【公開日】  
平成 10 年 (1998) 10 月  
20 日

**(43)[DATE OF FIRST PUBLICATION]**  
(1998.10.20)

(54)【発明の名称】  
骨密度増加剤

**(54)[TITLE of the Invention]**  
BONE DENSITY INCREASE AGENT

(51)【国際特許分類第 6 版】  
A61K 31/565 ABJ  
ADF  
ADT

**(51)[IPC Int. Cl. 6]**  
A61K 31/565 ABJ  
ADF  
ADT

**[F I ]**  
A61K 31/565 ABJ  
ADF  
ADT

**[FI]**  
A61K 31/565 ABJ  
ADF  
ADT

【審査請求】 未請求

**[REQUEST FOR EXAMINATION]** No

【請求項の数】 14

**[NUMBER OF CLAIMS]** 14

【出願形態】 O L

**[FORM of APPLICATION]** Electronic

【全頁数】 10

[NUMBER OF PAGES] 10

(21) 【出願番号】  
特願平 10-22353(21)[APPLICATION NUMBER]  
Japanese Patent Application (1998-22353)  
Heisei 10-22353(22) 【出願日】  
平成 10 年 (1998) 2 月 3 日(22)[DATE OF FILING]  
(1998.2.3)(31) 【優先権主張番号】  
特願平 9-21451(31)[FOREIGN PRIORITY APPLICATION NUMBER]  
Japanese Patent Application (1997-21451)  
Heisei 9-21451(32) 【優先日】  
平 9 (1997) 2 月 4 日(32)[FOREIGN PRIORITY DATE]  
(1997.2.4)(33) 【優先権主張国】  
日本 (JP)(33)[COUNTRY OF FOREIGN PRIORITY]  
(JP)

(71) 【出願人】

(71)[PATENTEE/ASSIGNEE]

【識別番号】  
000124269[ID CODE]  
000124269【氏名又は名称】  
科研製薬株式会社[NAME OR APPELLATION]  
K.K., Kaken Pharmaceutical【住所又は居所】  
東京都文京区本駒込 2 丁目 28  
番 8 号

[ADDRESS or DOMICILE]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

**【氏名】**

肥山 良之

**[NAME OR APPELLATION]**

Hiyama Yoshiyuki

**【住所又は居所】**

京都府京都市山科区四ノ宮南河  
原町14番地 科研製薬株式会  
社総合研究所内

**[ADDRESS or DOMICILE]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】**

田村 誠

**[NAME OR APPELLATION]**

Tamura Makoto

**【住所又は居所】**

京都府京都市山科区四ノ宮南河  
原町14番地 科研製薬株式会  
社総合研究所内

**[ADDRESS or DOMICILE]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】**

古屋 和行

**[NAME OR APPELLATION]**

Furuya Kazuyuki

**【住所又は居所】**

京都府京都市山科区四ノ宮南河  
原町14番地 科研製薬株式会  
社総合研究所内

**[ADDRESS or DOMICILE]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】****[NAME OR APPELLATION]**

森田 佳子

Morita Yoshiko

## 【住所又は居所】

## [ADDRESS or DOMICILE]

京都府京都市山科区四ノ宮南河  
 原町14番地 科研製薬株式会  
 社総合研究所内

## (72) 【発明者】

## (72)[INVENTOR]

## 【氏名】

## [NAME OR APPELLATION]

青山 行雄

Aoyama Yukio

## 【住所又は居所】

## [ADDRESS or DOMICILE]

京都府京都市山科区四ノ宮南河  
 原町14番地 科研製薬株式会  
 社総合研究所内

## (74) 【代理人】

## (74)[AGENT]

## 【弁理士】

## [PATENT ATTORNEY]

## 【氏名又は名称】

## [NAME OR APPELLATION]

釜田 淳爾 (外2名)

Kamata Junji (other two)

## (57) 【要約】

## (57)[ABSTRACT of the Disclosure]

## 【課題】

## [SUBJECT of the Invention]

副作用を回避または低減しながら効果的に骨密度を増加させることができる医薬組成物を提供すること。

Provide the pharmaceutical composition with which a bone density can be made to increase effectively, avoiding or reducing a side effect.

**【解決手段】**

エストロゲンとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンとを含有する医薬組成物。

**[PROBLEM to be solved]**

The pharmaceutical composition which contains the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen.

**【特許請求の範囲】****[CLAIMS]****【請求項 1】**

エストロゲンとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンとを含有する医薬組成物。

**[CLAIM 1]**

The pharmaceutical composition which contains the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen.

**【請求項 2】**

エストロゲンがエストラジオール、吉草酸エストラジオール、安息香酸エストラジオール、プロピオン酸エストラジオール、エストロン、結合型エストロゲンおよびプロピオン酸エストリオールからなる群から選択される請求項 1 に記載の医薬組成物。

**[CLAIM 2]**

The estrogen is the pharmaceutical composition of Claim 1 selected from the group consisting of the estradiol, the estradiol valerate, the benzoic-acid estradiol, the propionic-acid estradiol, the estrone, the connected-together type estrogen, and the propionic-acid estriol.

**【請求項 3】**

アロマターゼ非代謝性アンドロゲンがジヒドロテストステロン、オキサンドロロン、オキサメトロン、スタノゾロール、メスタンロン、スタノロンおよびアンドロスタンからなる群から選択される請求項 1 に記載の医薬組成物。

**[CLAIM 3]**

The aromatase non-metabolic androgen is the pharmaceutical composition of Claim 1 selected from the group consisting of the dihydro testosterone, oxandrolone, "oxametolone", a stanozolol, the mestranol, a Stanolone, and the androstane.

**【請求項 4】**

エストロゲンがエストラジオール

**[CLAIM 4]**

The estrogen is the estradiol.

ルであり、アロマターゼ非代謝性アンドロゲンがジヒドロテストステロンである請求項1に記載の医薬組成物。

The pharmaceutical composition of Claim 1 whose aromatase non-metabolic androgen is the dihydro testosterone.

**【請求項5】**

骨粗鬆症あるいは骨形成遅延の予防または治療のための請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物。

**[CLAIM 5]**

The pharmaceutical composition in any one of Claim 1-4 for prevention of osteoporosis or osteogenesis retardation, or a treatment.

**【請求項6】**

エストロゲンおよびアロマターゼ非代謝性アンドロゲンが徐放される請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物。

**[CLAIM 6]**

The pharmaceutical composition in any one of Claim 1-5 which releases slowly the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen.

**【請求項7】**

エストロゲンおよびアロマターゼ非代謝性アンドロゲンが、キットを構成する複数の組成物のいずれかに含まれている医薬キット。

**[CLAIM 7]**

The pharmaceutical kit in any one of two or more compositions with which the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen comprise a kit contained.

**【請求項8】**

1日につき体重1kgあたりエストラジオール0.2～2μgに相当する活性量のエストロゲンを、アロマターゼ非代謝性アンドロゲンと同時にまたは個別に哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類の骨密度を増加させる方法。

**[CLAIM 8]**

Procedure containing the process which being simultaneous or individually administers to the mammal the estrogen of an active mass corresponded to estradiol 0.2-2 microgram per body weight per day of 1kg with the aromatase non-metabolic androgen, with which a mammalian bone density is made to increase.

**【請求項9】**

1日につき体重1kgあたりエ

**[CLAIM 9]**

The method of Claim 8 of administering the

ストラジオール 0.2 ~ 1  $\mu$ g estrogen of an active mass corresponded to  
に相当する活性量のエストロゲ estradiol 0.2-1 microgram per body weight per  
ンを投与する請求項 8 に記載の day of 1kg.  
方法。

## 【請求項 10】

1 日につき体重 1 kgあたりジ  
ヒドロテストステロン 20 ~ 8  
0  $\mu$ g に相当する活性量のアロ  
マターゼ非代謝性アンドロゲン  
を投与する請求項 8 または 9 に  
記載の方法。

## [CLAIM 10]

The method of Claim 8 or 9 of administering the  
aromatase non-metabolic androgen of an active  
mass corresponded to dihydro testosterone  
20-80 microgram per body weight per day of  
1kg.

## 【請求項 11】

1 日につき体重 1 kgあたり、  
エストラジオール 0.2 ~ 2  $\mu$   
g およびジヒドロテストステロ  
ン 20 ~ 80  $\mu$ g を投与する工  
程を含む、請求項 8 に記載の方  
法。

## [CLAIM 11]

The method containing the process which  
administers per body weight per day of 1kg,  
estradiol 0.2-2 microgram, and dihydro  
testosterone 20-80 microgram of Claim 8.

## 【請求項 12】

投与方法が経口、経皮、埋め込  
みまたは皮下投与である請求項  
8 ~ 11 のいずれかに記載の方  
法。

## [CLAIM 12]

Method in any one of Claim 8-11 the  
administration method is an oral, a  
percutaneous, implanting, or a subcutaneous  
administration.

## 【請求項 13】

請求項 8 ~ 11 のいずれかに記  
載の工程を実施するためのプロ  
グラムを記録した機械読み取り  
可能な記録媒体。

## [CLAIM 13]

The machine-readable recording medium on  
which was recorded the program for  
implementing the process in any one of Claim  
8-11.

## 【請求項 14】

請求項 8 ~ 11 のいずれかに記  
載の工程を実施するための、エ  
アロマターゼ非代謝性アンドロゲン

## [CLAIM 14]

The administration system of the estrogen and  
aromatase non-metabolic androgen for

ストロゲンおよびアロマターゼ implementing the process in any one of Claim  
非代謝性アンドロゲンの投与シ 8-11.  
ステム。

## 【発明の詳細な説明】

## [DETAILED DESCRIPTION of the INVENTION]

【0001】

[0001]

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、骨粗鬆症などの骨密度低下を伴う疾患の予防や治療に有用な医薬組成物に関する。また、本発明は骨密度増加に有用な医薬キット、骨密度を増加させる方法、その方法を実施するためのプログラムを記録した記録媒体、およびその方法を実施するための投与システムに関する。

## [TECHNICAL FIELD of the Invention]

This invention relates to the pharmaceutical composition useful for prevention and the treatment of the illness accompanying a bone density decline of osteoporosis etc.

Moreover, this invention relates to the administration system for enforcing the recording medium on which was recorded the program for enforcing the method and its method to which the pharmaceutical kit useful for the increase in a bone density and a bone density are made to increase, and an its method.

【0002】

[0002]

## 【従来の技術】

骨密度低下は、ステロイド投与による骨粗鬆症、閉経または副甲状腺機能亢進による骨粗鬆症、二次性骨粗鬆症、性腺機能不全による骨形成遅延などの骨に関わる疾患の多くに認められ、骨折、骨変形、痛みの原因

## [PRIOR ART]

A bone density decline is observed in many of illness in connection with bones, such as osteogenesis retardation by the osteoporosis by steroid administration, menopause or osteoporosis by the parathyroid-gland hyperactivity, secondary osteoporosis, and gonad malfunction, it becomes fracture, a bone

になり、骨以外の臓器や部位の機能障害をもたらすことがある。老齢人口の増加に伴って、このような骨密度の低下に対処する有効な薬剤、特に骨密度を増加させる医薬の開発が必要になっている。骨密度低下の原因は、エストロゲンなどの女性ホルモンの減少に関係することが知られている。このため、エストラジオール等のエストロゲンを補なって骨密度低下を予防するエストロゲン補充療法が、特に閉経女性に対して用いられている。しかしながら、エストロゲン補充療法には、子宮出血、子宮頸癌あるいは乳癌などの腫瘍を発生させる副作用を伴うことがある。このため、副作用を軽減するために、エストロゲンにプロゲステロンを併用する療法が試みられているが、必ずしも満足の行く結果は得られていない。

deformation, and the cause of a pain, organs other than a bone and the dysfunction of the site may be brought about.

It accompanies to the increase in old age population, and the medicinal development to which the effective medicine coping with a decline of such a bone density, especially a bone density are made to increase is needed. It is known that the cause of a bone density decline is related to a reduction of female sex hormones, such as estrogen.

For this reason, the estrogen substitution therapy which supplements estrogen, such as an estradiol, and prevents a bone density fall is used especially to the menopause female.

However, there is accompanying the side effect that tumor, such as metrorrhagia, uterine-cervix cancer, or a breast cancer, is generated in the estrogen substitution therapy.

For this reason, in order to lighten a side effect, the medical treatment which uses a progesterone together to the estrogen is tried. However, the satisfactory result which goes is not necessarily obtained.

### 【0003】

一方、エストラジオールは皮質骨よりも海面骨骨形成に関与すると一般に考えられている。このため、皮質骨骨形成に関与するテストステロンをエストロゲンと併用すれば、エストロゲン単独療法よりも骨密度が増加することが確認されている。テストステロンによる骨形成は、テストステロンそのもののアンド

### [0003]

On the other hand, generally the estradiol is considered to participate in a sea surface bone osteogenesis rather than a cortex bone.

For this reason, if the testosterone which participates in a cortex bone osteogenesis is used together with the estrogen, it is checked that a bone density increases from an estrogen medical treatment by itself.

The osteogenesis by the testosterone has the opinion it is supposed that it is what depends on

ロゲン作用によるものであるとする説や、テストステロンが体内で代謝されて生成するエストラジオールやジヒドロテストステロン等の様々な物質の作用によるものであるとする説がある。また、テストステロンが体内で代謝されて生成するジヒドロテストステロンは、骨形成作用を有すると考えられている一方、骨形成に必須なホルモンではないという報告もなされている。このような相反する報告もあって、テストステロンやジヒドロテストステロンによる骨形成機構は十分に解明されているとはいえない。

an effect of various matter, such as an opinion it is supposed that it is what depends on an androgen effect of the testosterone itself, estradiol which the testosterone is metabolized in a body and generates, and the dihydro testosterone.

Moreover, while it is thought that the dihydro testosterone which the testosterone is metabolized in a body and generates has an osteogenesis effect, the report that it is not indispensable hormone is also made by the osteogenesis.

There is also such an opposite report. It cannot be said that the osteogenesis mechanism by the testosterone or the dihydro testosterone is fully clarified.

## 【0004】

このようなジヒドロテストステロンをエストラジオールと併用した場合の作用効果については種々の報告がなされており、各々のホルモンが有する作用が相殺されてしまうというインビトロ試験結果も報告されている

(文献:Chamous E. et al J.Bone Miner. Res. 11 (Suppl 1); S431 1996)。また、ラットにジヒドロテストステロンを単独投与した場合に認められていた海綿骨の骨形成作用は、エストラジオールと併用することによって消失してしまうという報告もなされている(文献:Vanin C. et al J. Bone Miner. Res. 10(Suppl 1):S399 1996).

## [0004]

The various report is made about the effect at the time of using such dihydro testosterone together with the estradiol, the in vitro test result that the effect which each hormone has will be offsetted is also reported (reference: Chamous E. et al J. Bone Miner. Res. 11; (Suppl 1) S431 1996).

Moreover, the report of losing an osteogenesis effect of the sponge bone observed when the by-itself administration of the dihydro testosterone was carried out at a rat by using together with the estradiol is also made (reference: Vanin C. et al J. Bone Miner. Res. 10(Suppl 1):S399 1996).

1):S399 1996)。

**[0005]**

これに対して、ジヒドロテストステロンとエストラジオールの投与量を限定して投与すれば、各々を単独に投与した場合よりも骨密度が増加し、皮質骨の骨形成が促進されるという報告もなされている（文献:Coxam V. et al Bone 19:107-114, 1996）。

この報告では、卵巣を摘出したラットの皮下にエストラジオール（0.1 mg）とジヒドロテストステロン（2.5 mgあるいは10 mg）とを含有する30日間徐放可能なペレットを57日間埋め込んで、併用による

骨密度増加効果を検討している。一日当たりの投与量はラット1匹（平均体重334～347 g）当たり、エストラジオールが $3.33 \mu\text{g}/\text{day}$ （体重1 kgに換算すると $9.79 \mu\text{g}/\text{day}$ ）で、ジヒドロテストステロンが $83.3 \mu\text{g}/\text{day}$ （体重1 kgに換算すると $245 \mu\text{g}/\text{day}$ あるいは $333 \mu\text{g}/\text{day}$ ）である。

（体重1 kgに換算すると $97.9 \mu\text{g}/\text{day}$ ）である。

**[0005]**

On the other hand, if the dosage of the dihydro testosterone and the estradiol is limited and administered, a bone density will increase from the case where each is administered independently, the report that the osteogenesis of a cortex bone is promoted is also made (reference: Coxam V. et al Bone 19:107-114, 1996).

In this report, the pellet which contains estradiol (0.1 mg) and the dihydro testosterone (2.5 mg or 10 mg) and which can release slowly for 30 days is embedded for 57 days hypodermically to the rat which extracted the ovary, the bone density increase effect by combined use is examined.

The dosage per one day hits 1 animal (average body weight of 334 - 347g) of rats, and the estradiol is a 3.33 microgram /day (when it converts into the body weight of 1kg, it is a 9.79 microgram /day), the dihydro testosterone is a 83.3 microgram /day (when it converts into the body weight of 1kg, it is a 245 microgram /day), or a 333 microgram /day (when it converts into the body weight of 1kg, it is a 979 microgram /day).

**[0006]**

このようにジヒドロテストステロンとエストラジオールの投与量を特定の範囲に限定して投与することによって、一定の骨密

**[0006]**

Thus, it is checked by limiting the dosage of the dihydro testosterone and the estradiol to the specific range, and administering it that an fixed bone density increase can be attained.

度増加を達成しうることが確認されているが、これらの投与量は副作用を十分に防げるほど低いとは言えない。すなわち、エストラジオール等のエストロゲンを多量に投与すると、子宮出血、子宮頸癌あるいは乳癌などの腫瘍の発生や、体重増加抑制を招くおそれがある。また、ジヒドロテストステロンを多量に投与すると、多毛症やざ瘡等の副作用を生じる危険が伴う（文献 :Horton R. J. Androl. 13; 23-27, 1992）。さらに、アロマターゼでエストラジオールとジヒドロテストステロンに代謝されるテストステロンは、ジヒドロテストステロン単独よりも前立腺腫瘍の発症のリスクが高いことが示唆されているため、多量のエストラジオールとジヒドロテストステロンを併用すると前立腺が肥大する副作用が危惧される（文献:Bruno de Ligniers Ann. Medicine 25; p235-241, 1993）。

However, it cannot be said that these dosages are so low that they can fully prevent a side effect.

That is, when estrogen, such as estradiol, is administered so much, there are a production of tumor, such as metrorrhagia, and uterine-cervix cancer or a breast cancer, and a risk of causing body-weight-gain suppression.

Moreover, if the dihydro testosterone is administered so much, danger of producing side effects, such as hypertrichosis and acne, will accompany (reference: Horton R.J.Androl.13; 23-27, 1992).

Furthermore, since it is suggested that the risk of onset of the dihydro testosterone twist by itself of the prostate tumor is high, if the testosterone metabolized by the estradiol and the dihydro testosterone by the aromatase uses together a lot of estradiols and dihydro testosterone, it will be apprehensive about the side effect that the prostate enlarges (reference: Bruno de Ligniers Ann.Medicine 25; p235-241, 1993).

【0007】

[0007]

**【発明が解決しようとする課題】**

このように、エストロゲンやジヒドロテストステロンを投与する場合には、深刻な副作用を伴うことがないように投与量を安

**[PROBLEM to be solved by the Invention]**

Thus, to administer the estrogen and the dihydro testosterone, it is necessary to restrain a dosage in the safe range so that there may be accompanying no a serious side effect.

However, there is nothing that administered the

全な範囲に抑える必要がある。しかしながら、従来の研究では、副作用を十分に防ぐことができる低用量でエストロゲンやジヒドロテストステロンを投与して骨密度の増加を確認したものはない。そこで本発明は、従来の研究において骨密度増加のために必要とされていた投与量を減らし、活性成分を低投与量で投与することによって副作用を極力抑えながら骨密度を増加させることを課題とした。とくに本発明は、骨密度増加に必要とされるエストロゲンの投与量を低減し、過剰なホルモン作用による弊害を回避しながら十分な骨密度の増加を達成することを課題とした。より具体的には、本発明は、これらの目的を達成しうる医薬組成物、医薬キット、骨密度増加法、該骨密度増加法を実施するためのプログラムを記録した記録媒体、および該骨密度増加法を実施するための投与システムを提供することを課題とした。

【0008】

estrogen and the dihydro testosterone by the low dose which can fully prevent a side effect, and checked the increase in a bone density in the conventional research.

Then, this invention reduces the dosage needed in the conventional research for the increase in a bone density, it made to make a bone density increase into the subject, restraining a side effect as much as possible by administering an active ingredient by the low dosage.

Especially this invention reduces the dosage of the estrogen needed for the increase in a bone density, it made to attain the increase in sufficient bone density into the subject, avoiding the cause of damage by the excess hormone action.

More specifically, this invention made it the subject to provide the following.

The pharmaceutical composition which can attain these objectives, a pharmaceutical kit, a bone density increase method, the recording medium which recorded the program for enforcing this bone density increase method, and the administration system for enforcing this bone density increase method.

[0008]

【課題を解決するための手段】  
 本研究者らは、これらの課題を解決するために鋭意研究を進めた結果、エストラジオール等のエストロゲンにアロマターゼ非

[MEANS to solve the Problem]

These researchers advanced research earnestly, in order to solve these subjects.

Consequently, find out that the dosage of the estrogen can be reduced, and a bone density

代謝性アンドロゲンを併用することによって、エストロゲンの投与量を減らし、かつエストロゲンの骨密度増加作用を増強ないし維持することができるこ

とを見い出して本発明を完成させることに至った。すなわち、本発明は、(1) エストロゲンとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンとを含有する医薬組成物、(2) 該エストロゲンがエストラジオール、吉草酸エストラジオール、安息香酸エストラジオール、プロピオン酸エストラジオール、エストロン、結合型エストロゲンおよびプロピオン酸エストリオールからなる群から選択される前記医薬組成物、(3) 該アロマターゼ非代謝性アンドロゲンがジヒドロテストステロン、オキサンドロロン、オキサメトロロン、スタノゾロール、メスタンロン、スタノロンおよびアンドロスタンからなる群から選択される前記医薬組成物、(4) 該エストロゲンがエストラジオールであり、該アロマターゼ非代謝性アンドロゲンがジヒドロテストステロンである前記医薬組成物、(5) 骨粗鬆症あるいは骨形成遅延の予防または治療のための前記医薬組成物、(6) 該エストロゲンおよび該アロマターゼ非代謝性アンドロゲンが徐放される前記医薬組成物、(7) エストロゲンおよびアロマターゼ

increase effect of the estrogen can be reinforced or maintained by using the aromatase non-metabolic androgen together to estrogen, such as estradiol.

It came to complete this invention.

Namely, this invention, (1) The pharmaceutical composition which contains the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen, (2) This estrogen is the estradiol, the estradiol valerate, the benzoic-acid estradiol, the propionic-acid estradiol, the estrone, the connected-together type estrogen, and said pharmaceutical composition selected from the group consisting of the propionic-acid estriol, (3) This aromatase non-metabolic androgen is the dihydro testosterone, the oxandrolone, "oxametolone", a stanozolol, the mestranol, a Stanolone, and said pharmaceutical composition selected from the group consisting of the androstane, (4) This estrogen is the estradiol.

Said pharmaceutical composition this aromatase non-metabolic androgen of whose is the dihydro testosterone, (5) Said pharmaceutical composition for prevention of osteoporosis or osteogenesis retardation, or a treatment, (6) Said pharmaceutical composition which releases slowly this estrogen and this aromatase non-metabolic androgen, (7) The pharmaceutical kit in any one of two or more compositions with which the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen comprise a kit contained, (8) Method containing the process which being simultaneous or individually administers to the mammal the estrogen of an active mass corresponded to estradiol 0.2-2

非代謝性アンドロゲンが、キットを構成する複数の組成物のいずれかに含まれている医薬キット、(8) 1日につき体重1kgあたりエストラジオール0.2～2μgに相当する活性量のエストロゲンを、アロマターゼ非代謝性アンドロゲンと同時にまたは個別に哺乳類に投与する工程を含む、哺乳類の骨密度を増加させる方法、(9) 1日につき体重1kgあたりエストラジオール0.2～1μgに相当する活性量のエストロゲンを投与する前記方法、(10) 1日につき体重1kgあたりジヒドロテストステロン20～80μに相当する活性量のアロマターゼ非代謝性アンドロゲンを投与する前記方法、(11) 1日につき体重1kgあたり、エストラジオール0.2～2μgおよびジヒドロテストステロン20～80μgを投与する工程を含む前記方法、(12) 投与方法が経口、経皮、埋め込みまたは皮下投与である前記方法、(13) 前記方法を実施するためのプログラムを記録した機械読み取り可能な記録媒体、(14) 前記方法を実施するための、エストロゲンおよびアロマターゼ非代謝性アンドロゲンの投与システムを提供する。

microgram per body weight per day of 1kg with the aromatase non-metabolic androgen, with which a mammalian bone density is made to increase, (9) Said method of administering the estrogen of an active mass corresponded to estradiol 0.2-1 microgram per body weight per day of 1kg, (10) Said method of administering the aromatase non-metabolic androgen of an active mass corresponded to dihydro testosterone 20-80 micron per body weight per day of 1kg, (11) Said method containing the process which administers per body weight per day of 1kg, estradiol 0.2-2 microgram, and dihydro testosterone 20-80 microgram, (12) Said method the administration method is an oral, a percutaneous, implanting, or a subcutaneous administration, (13) The machine-readable recording medium on which was recorded the program for enforcing said method, (14) Providing the administration system of the estrogen and aromatase non-metabolic androgen for enforcing said method.

【0009】

[0009]

本発明で使用するエストロゲンとして、エストラジオール、吉草酸エストラジオール、安息香酸エストラジオール、プロピオニ酸エストラジオール、エストロン、結合型エストロゲンおよびプロピオニ酸エストリオールを例示することができる。中でもエストラジオールを使用するのが好ましい。エストラジオールは、 $17\beta$ -エストラジオール、エストラー-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオール、ジヒドロキシエストリンとも呼ばれ、動物の卵巣、胎盤、睾丸等に存在している。エストラジオールは、エストロンを化学的あるいは微生物的に還元することによって合成することができる。また、特定の芳香化酵素(アロマターゼ)によって、テストステロンから生合成される。

## 【0010】

一方、本発明で使用するアロマターゼ非代謝性アンドロゲンは、ステロイド骨核のA環の5 $\alpha$ 位が還元された構造を有し、アンドロゲン活性を有し、アロマターゼによって代謝されないステロイドホルモンである。アロマターゼ非代謝性アンドロゲンの具体例として、ジヒドロテストステロン、オキサンドロン、オキサメトロン、スタノ

As estrogen used by this invention, the estradiol, the estradiol valerate, the benzoic-acid estradiol, the propionic-acid estradiol, the estrone, the connected-together type estrogen, and the propionic-acid estriol can be illustrated.

It is desirable to use the estradiol particularly. The estradiol is also called 17(beta)-estradiol, an estra-1,3,5(10)-triene -3,17-diol, and a dihydroxy S thorin, it exists in the ovary of an animal, the placenta, the testis, etc.

It is the estradiol possible to synthesise by reducing the estrone chemically or in microorganisms.

Moreover, the biosynthesis is carried out from the testosterone with a specific aromatization enzyme (aromatase).

## [0010]

On the other hand, the aromatase non-metabolic androgen used by this invention has the structure where 5 alpha positions of A ring of a steroid structure were reduced, it has androgen activity, they are the steroid hormones which are not metabolized by the aromatase.

As an example of the aromatase non-metabolic androgen, the dihydro testosterone, the oxandrolone, "oxametolone", a stanozolol, the mestranol, a Stanolone, and the androstane can

ゾロール、メスタノロン、スタノロンおよびアンドロスタンを挙げることができる。この中でも特にジヒドロテストステロンを使用するのが好ましい。ジヒドロテストステロンは、(5 $\alpha$ , 17 $\beta$ ) -17-ヒドロキシアンドロスタン-3-オン、4-ジヒドロテストステロンまたはスタノロンとも呼ばれ、テストステロンの二重結合が5 $\alpha$ に還元された構造を有する。ジヒドロテストステロンは、テストステロンに5 $\alpha$ -リダクターゼを作用させることによって生合成することができる。本発明で使用するエストロゲンおよびアロマターゼ非代謝性アンドロゲンは、文献記載の方法またはそれに類する方法によって得たもの、動物から取得したもの、合成品、市販品であってもよい。

be mentioned.  
 It is desirable to use the dihydro testosterone in particular among these.  
 The dihydro testosterone is also called -17- (5 (alpha)- 17 (beta-)) hydroxy androstane -3- ON, 4-dihydro testosterone, or a Stanolone, it has the structure where the double bond of the testosterone was reduced to 5 (alpha-).  
 The dihydro testosterone can be biosynthesized by making 5 (alpha)- reductase act on the testosterone.  
 Estrogen and aromatase non-metabolic androgen which are used by this invention, what was obtained by the method similar to the method given in reference or it, the thing acquired from the animal, synthetic compounds, and a commercial article are sufficient.

## 【0011】

エストロゲンとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンを含有する本発明の医薬組成物は、従来試みられていなかった低い用量で有意な骨密度増加作用を示す点に特徴がある。従来は、骨密度を増加させるために比較的高い用量でエストロゲンを投与していたため、エストロゲンによる副作用の発現防止が必ずしも有效地になされていなかった。本発明によってエストロゲンをアロ

## [0011]

The pharmaceutical composition of this invention which contains the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen has the characteristics in the point of view which shows a significant bone density increase effect by the low dosage which was not tried conventionally. Since the estrogen was administered by the dosage comparatively high in order to make a bone density increase conventionally, expression prevention of the side effect by the estrogen was not necessarily made effectively. If the estrogen is used together with the

マターゼ非代謝性アンドロゲンと併用すれば、エストロゲンの用量を1日につき体重1kgあたりエストラジオール2 $\mu$ gの活性量以下に抑えることができる。特にエストラジオールを0.2 $\mu$ g/kg/日(60kgヒト当たり12 $\mu$ g)という低用量で投与して骨密度増加を検討した例は現在迄にまったく報告されていない。このように、本発明によれば、少量のエストロゲン投与によって有効に骨密度を増加させ、かつエストロゲン投与に伴う副作用の発現を大幅に抑制することができる。

aromatase non-metabolic androgen by this invention, the dosage of the estrogen can be restrained below to the active mass of estradiol 2 microgram per body weight per day of 1kg. The example which administered in particular the estradiol by low dose called 0.2 microgram(s)/kg /day (per 60kg human 12 microgram(s)), and examined the bone density increase is not reported at all by the present. Thus, according to this invention, a bone density is made to increase effectively by a small amount of estrogen administration. And an expression of the side effect accompanied to an estrogen administration can be suppressed sharply.

### 【0012】

本発明では、1日につき体重1kgあたりエストラジオール0.2～2 $\mu$ gに相当する活性量のエストロゲンを投与するのが好ましい。中でも1日につき体重1kgあたりエストラジオール0.2～1 $\mu$ gに相当する活性量のエストロゲンを投与するのが好ましい。また、本発明では、エストロゲン投与に伴つて、1日につき体重1kgあたりジヒドロテストステロン20～80 $\mu$ gに相当する活性量のアロマターゼ非代謝性アンドロゲンを投与するのが好ましい。

### [0012]

It is desirable to administer the estrogen of an active mass corresponded to estradiol 0.2-2 microgram per body weight per day of 1kg in this invention.

It is desirable to administer the estrogen of an active mass particularly corresponded to estradiol 0.2-1 microgram per body weight per day of 1kg.

Moreover, it is desirable to accompany to an estrogen administration and to administer the aromatase non-metabolic androgen of an active mass corresponded to dihydro testosterone 20-80 microgram per body weight per day of 1kg in this invention.

### 【0013】

このようにジヒドロテストステ

### [0013]

Thus, since the dosage of the estradiol can be

ロンを併用することによってエストラジオールの投与量を減らすことができるため、本発明の医薬組成物はエストラジオールを投与することによる副作用が懸念される場合に特に有用である。すなわち、従来より行われているエストロゲン療法には、月経の再開、子宮内膜癌や乳癌の発生といった副作用が伴うが、本発明の医薬組成物を使用すればこれらの副作用を回避ないし軽減することができる。したがって、本発明の医薬組成物は、従来の医薬に比べてより長期にわたって安全に使用することができる。

#### 【0014】

さらに、本発明の医薬組成物は体内のホルモンバランスを崩すことなく使用することができる。すなわち、本発明の医薬組成物の活性成分であるエストロゲンとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンのホルモン作用は、一部が互いに拮抗しており、一方の作用が過度に働くのを互いに牽制する場合がある。このため、本発明の医薬組成物を用いれば、いずれか一方の活性成分による弊害を防ぐことが可能である。例えば、エストラジオールなどのエストロゲンには体重増加抑制作用があり、ジヒドロテストステロンなどのアロマタ

reduced by using the dihydro testosterone together, the pharmaceutical composition of this invention is useful in particular when anxious about the side effect by administering the estradiol.

That is, to the estrogen medical treatment currently performed conventionally, side effects, such as a restart of the menstruation and a production of endometrium cancer or a breast cancer, accompany.

However, if the pharmaceutical composition of this invention is used, these side effects can be avoided or lightened.

Therefore, the pharmaceutical composition of this invention can be safely used more over a long period of time compared with the conventional pharmaceutical.

#### [0014]

Furthermore, the pharmaceutical composition of this invention can be used, without losing hormone balance in the living body.

That is, one part is competing mutually the hormone action of the estrogen which is the active ingredient of the pharmaceutical composition of this invention, and the aromatase non-metabolic androgen, it may check mutually that one effect works too much. For this reason, if the pharmaceutical composition of this invention is used, the cause of damage by one of active ingredients can be prevented.

For example, there is a body-weight-gain inhibitory effect in estrogen, such as estradiol.

Aromatase non-metabolic androgen, such as the dihydro testosterone, has a

一ゼ非代謝性アンドロゲンには体重増加作用があるが、本発明の医薬組成物を使用すれば体重の過度の増減を抑制することができる。また、エストロゲンやアロマターゼ非代謝性アンドロゲンを単独で投与した場合に懸念される他の副作用も、本発明によれば回避することが可能である。

body-weight-gain effect.  
However, if the pharmaceutical composition of this invention is used, too much change in a body weight can be suppressed.

Moreover, according to this invention, the other side effect about which we are anxious when the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen are administered independently can also be avoided.

### [0015]

本発明の医薬組成物による骨密度増加作用は、骨全体にわたって発現する。ただし、骨密度増加の程度は骨の部位によって異なる。例えば、大腿骨の場合は、近位端および遠位端における骨密度の増加が比較的大きい。特に近位端における骨密度の増加は顕著である。大腿骨近位端は体を支えるうえで大きな荷重がかかる部位であり、近位端にはその荷重に十分に耐え得る強度が要求されることから、本発明の医薬組成物は必要な部位の骨密度を効果的に増加させることができるものである。なお、本発明の医薬組成物を用いて特定の部位の骨密度を特に増加させたいときには、本発明の医薬組成物を局所投与すればよい。

### [0015]

The bone density increase effect by the pharmaceutical composition of this invention is expressed over the whole bone.

However, the grade of a bone density increase changes with bony site.

For example, in the case of a femur, the increase in the bone density in a proximal edge and a far end is comparatively large.

The increase in the bone density in particular in a proximal edge is remarkable.

A femur proximal edge is site which requires a major load when supporting the body.

Since the strength which can fully bear the load is required of a proximal edge, the pharmaceutical composition of this invention can make the bone density of the required site increase effectively.

In addition, what is sufficient is just to locally administer the pharmaceutical composition of this invention to increase in particular the bone density of the specific site using the pharmaceutical composition of this invention.

### [0016]

### [0016]

本発明の医薬組成物は、骨粗鬆症をはじめとする骨密度の低下を伴う疾患の予防または治療のために適用することができる。骨粗鬆症には、老人性骨粗鬆症や閉経後骨粗鬆症といった退行期骨粗鬆症、若年性骨粗鬆症、突発性骨粗鬆症などがある。また、これらの原発性骨粗鬆症の他に、基礎疾患により引き起こされる続発性骨粗鬆症もある。たとえば、甲状腺機能亢進症、性腺機能不全症などの内分泌疾患によるもの、吸収不良症候群、アルコール中毒などの栄養障害、慢性関節リウマチによるもの、不動性骨粗鬆によるもの、さらには性腺機能不全による骨形成遅延などの骨に関する疾患によるものがある。ここに例示されていない疾患に対しても、骨密度増加を目的とする疾病に適用することができる。

The pharmaceutical composition of this invention can be used for prevention of the illness accompanying a decline of bone densities including osteoporosis, or a treatment.

There are the regression term osteoporosis, such as senile osteoporosis and post-menopausal osteoporosis, youth osteoporosis, outbreak osteoporosis, etc. as osteoporosis.

Moreover, there is also successive occurrence osteoporosis caused by the basic illness other than such primary osteoporosis.

For example, there are some which are depended on the illness about bones, such as what depends on nutritional disorders, such as what depends on endocrinopathies, such as hyperthyroidism and a gonad insufficiency, malabsorption syndrome, and alcoholism, and a rheumatoid arthritis, a thing to depend on a non-kinesis bone porosity, and osteogenesis retardation according to the gonad malfunction further.

To the illness which it does not illustrate here, it is as follows.

It can use with the illness aiming at a bone density increase.

### 【0017】

本発明の医薬組成物には、エストロゲンとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンをともに含む單一組成物のみならず、複数の組成物から構成される医薬キットも含まれる。エストロゲンとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンは、この医薬キットを構成す

### [0017]

Not only the single composition containing the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen but the pharmaceutical kit which comprises two or more compositions is contained in both the pharmaceutical compositions of this invention.

The estrogen and the aromatase non-metabolic androgen should just be contained in either of

る組成物のいずれかに含まれてればよい。例えば、エストロゲンを含む組成物とアロマターゼ非代謝性アンドロゲンを含む組成物からなるキットであってもよいし、エストロゲンとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンの存在比が異なる複数の組成物からなるキットであってもよい。使用の際は、これらの組成物を適宜組み合わせて投与する。本発明の医薬組成物のキットを構成する複数の組成物は、同時または連続して投与してもよいし、場合によっては一定の間隔で投与してもよい。ただし、副作用が発現しないように注意しなければならない。特に、エストロゲンのみを含む組成物とアロマターゼ非代謝性アンドロゲンのみを含む組成物を投与する場合には、同時または連続して投与するのが好ましい。

the compositions which comprise this pharmaceutical kit.  
For example, the kit which is made of a composition containing the estrogen and a composition containing the aromatase non-metabolic androgen is sufficient, the kit which is made of two or more compositions with which the abundance ratios of the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen differ is sufficient.  
In the case of use, these compositions are administered in combination as appropriate. It may administer being simultaneous or continuously two or more compositions which comprise the kit of the pharmaceutical composition of this invention, depending on the case, it may administer at an fixed spacing. However, you have to caution against a side effect expressing. Especially, when administering the composition only containing the estrogen, and the composition only containing the aromatase non-metabolic androgen, administering being simultaneous or continuously is desirable.

### [0018]

本発明の投与形態は特に制限されず、経口的にまたは非経口的に投与することが可能である。非経口投与としては、皮下投与または経皮投与するのが好ましい。また、本発明の医薬組成物の剤型は特に制限されず、投与経路等に応じて適宜選択することができる。例えば、経口投与に適した製剤として、錠剤、カ

### [0018]

It does not limit in particular the administration form of this invention, but it can be administered orally or parenterally. As a parenteral administration, subcutaneously administering or percutaneous administering is desirable. Moreover, it does not limit in particular the formulation of the pharmaceutical composition of this invention, but it can be suitably chosen according to an administration route etc.

プセル剤、散剤、細粒剤、液剤、シロップ剤等を挙げることができる。非経口剤に適した製剤として、埋め込み剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤などが挙げられ、薬物吸収制御経皮吸収剤あるいはマイクロスフェアー製剤であってもよい。これらの製剤には、必要に応じて薬理学的および製剤学的に許容しうる添加物を使用することができる。例えば、賦形剤、崩壊剤または崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤または溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、粘着剤等を使用することができる。さらに、種々のドラッグ・デリバリー・システムを応用して、本発明の医薬を持続的に血中に放出させたりすることもできる。

For example, a tablet, the capsule, a powder, a fine granule, a liquid agent, a syrup formulation, etc. can be mentioned as a formulation appropriate to oral administration.

As a formulation appropriate to a parenteral agent, an implanting agent, a percutaneously absorbing agent, a transmucous absorber, a patch, etc. are mentioned, a medicine absorption-control percutaneously absorbing agent or a microsphere formulation may be used.

The additive which can accept as required pharmacologically and pharmacologically can be used for these formulations.

For example, the excipient, a disintegrator or a disintegration adjuvant, a binding agent, a lubricant agent, a coating agent, a pigment, a thinner, a base, solubilizing agent or a solubilizing agent, an isotonizing agent, a pH regulator, a stabilizer, an adhesive, etc. can be used.

Furthermore, various drag \* delivery \* system is applied, the pharmaceutical of this invention can be discharged blood continuously.

### [0019]

エストロゲンとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンの投与量は、治療または予防の目的、患者の性別、体重、年齢、疾患の種類や程度、剤型、投与経路などの種々の条件に応じて適宜決定する。一般にアロマターゼ非代謝性アンドロゲンをエストロゲンより多く投与することが好みしい。具体的には、ヒトを含

### [0019]

The dosage of the estrogen and the aromatase non-metabolic androgen is suitably determined according to various conditions, such as the objective of a treatment or prevention, a patient's sex, a body weight, age, the kind and grade of the illness, formulation, and an administration route.

It is desirable to administer more aromatase non-metabolic androgen than the estrogen generally.

む哺乳類に対するエストラジオールの投与量は0.2～2 μg/kg/日、ジヒドロテストステロンの投与量は20～80 μg/kg/日で、それぞれ体重60kgのヒトに換算すると1日当たりエストラジオールが0.012～0.12 mg、ジヒドロテストステロンの投与量は1.2～4.8 mgとするのが好ましい。また、エストラジオールあるいはジヒドロテストステロン以外の成分を使用する場合には、ヒト体重1kgあたり、1日につき、エストロゲンをエストラジオール0.2～2 μgに相当する活性量およびアロマターゼ非代謝性アンドロゲンをジヒドロテストステロン20～80 μgに相当する活性量を投与することが好ましい。投与量は、これらの範囲内で組み合わせるのが好ましいが、ここに記載された数値範囲外の量を採用することもできる。

## 【0020】

エストラジオールとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンを上記の好ましい範囲内の投与量で投与するために、投与システムを用いることができる。投与システムには、骨密度を増加させるために本発明にしたがってエストラジオールとアロマターゼ非代謝性アンドロゲンを体内に投

When the dosage of the estradiol with respect to the mammal including a human is 20 to 80 microgram/kg /day and converts the dosage of 0.2 to 2 microgram/kg /day, and the dihydro testosterone into a human with a body weight of 60kg specifically, respectively, as for the dosage of 0.012 - 0.12 mg of estradiol per day, and the dihydro testosterone, it is desirable to be referred to as 1.2 - 4.8 mg.

Moreover, when using components other than the estradiol or the dihydro testosterone, it is desirable to administer the active mass which corresponds the active mass and aromatase non-metabolic androgen which correspond the estrogen per human body weight of 1kg and per day to estradiol 0.2-2 microgram to dihydro testosterone 20-80 microgram.

As for a dosage, combining within the range of these is desirable.

However, the amount besides the numerical range indicated here is also employable.

## [0020]

An administration system can be used in order to administer the estradiol and the aromatase non-metabolic androgen by the above-mentioned dosage of desirable within the limits.

In order to make a bone density increase, all of the mechanism and means of administering the estradiol and the aromatase non-metabolic androgen inside of the body according to this

与する機構および手段がすべて  
包含される。例えば、エストラ  
ジオールまたはアロマターゼ非  
代謝性アンドロゲンの注入手  
段、または注入量を制御する手  
段を備えたシステムが広く包含  
される。注入量を制御する手段  
は手動であってもコンピュータ  
ー制御された自動制御手段であ  
ってもよい。また、このような  
自動制御手段を制御するための  
プログラムを記録した記録媒体  
もシステムの一部を構成する。  
これらの投与システムおよび記  
録媒体も本発明を実施する手段  
として理解されるべきである。

invention are included by the administration system.  
For example, estradiol or implantation means of the aromatase non-metabolic androgen, or the system equipped with means to control the implantation amount is included widely.  
Even if means to control the implantation amount is manual, automatic-control means by which the computer control was carried out is sufficient as it.  
Moreover, the recording medium on which was recorded the program for controlling such automatic-control means also comprises one part of a system.  
I should be understood as means by which these administration systems and recording media also implement this invention.

## 【0021】

## [0021]

## 【実施例】

以下に実施例および試験例を挙  
げて本発明をさらに具体的に説  
明する。ただし、ここに記載さ  
れているものは例示にすぎず、  
本発明の範囲はこれらの記載に  
よって限定的に解釈されるもの  
ではない。

## [EXAMPLES]

An Example and an EXPERIMENT are given to below and this invention is further demonstrated to it specifically.

However, it does not pass over what is indicated here to an illustration, and the range of this invention is not limitedly interpreted by these publications.

## 【0022】

実施例1：錠剤の調製

ジヒドロテストステロン 1～  
4.8 重量部とエストラジオール  
0.02～0.12 重量部に、  
スターチ 70 重量部と乳糖 25

## [0022]

## Example 1: Manufacture of a tablet

To 1 to 4.8 weight-parts of dihydro testosterone, and 0.02 to 0.12 weight-parts of estradiol, 70 weight-parts of starches and 25 weight-parts of lactose are mixed, it tablet\_maked and the

重量部を混合し、打錠して錠剤 tablet was prepared.  
を調製した。

## 【0023】

実施例2：注射剤の調製

ジヒドロテストステロン0.5  
～2.4重量部とエストラジオール0.01～0.06重量部  
をエタノール1重量部に溶解した。得られた溶液に大豆油レシチン2.5重量部、ポリエチレングリコール2.5重量部およびミリストイルγ-塩化ピコリニウム0.25重量部を添加し、混合物を攪拌して均一化した。さらに得られた混合物の7倍容量の生理食塩液を添加することによって水性懸濁液を調製し、注射剤とした。

## [0023]

## Example 2: Manufacture of an injection

0.5 to 2.4 weight-parts of dihydro testosterone and 0.01 to 0.06 weight-parts of estradiol were dissolved in 1 weight-part of ethanol.  
2.5 weight-parts of soy-bean-oil lecithin, 2.5 weight-parts of polyethyleneglycol, and 0.25 weight-parts of myristyl (gamma)- chlorinated picoliniums are added in the obtained solution, the blend was stirred and it homogenized.  
A water-based suspension is prepared by adding the physiological saline solution of a 7 time capacity of the further obtained blend, it considered as the injection.

## 【0024】

実施例3：埋め込み剤の調製

ジヒドロテストステロン0.03  
～26.4重量部、エストラジオール0.0006～0.006  
重量部およびポリL乳酸0.5～2.2重量部の混合物  
を70℃に加温した。得られた溶液を室温に冷却した後に粉碎し、得られた粉碎物を円柱状の型に入れ圧力をかけて成型し、1ヶ月用の徐放剤とした。

## [0024]

Example 3: Manufacture of an implanting agent  
The blend of 0.03 to 26.4 weight-parts of dihydro testosterone, 0.0006 to 0.006 weight-parts of estradiol, and 0.5 to 2.2 weight-parts of poly L lactic acid was heated at 70 degrees C.  
It pulverizes, after cooling the obtained solution to room temperature, the obtained groundings are put into an cylinder shaped type, and it casts, putting the pressure, it considered as the controlled release agent for 1 months.

## 【0025】

実施例4：マイクロスフェア剤の調製

## [0025]

Example 4: Manufacture of a microsphere agent

ジヒドロテストステロン 0.0 0.03 to 26.4 weight-parts of dihydro testosterone, 0.0006 to 0.006 weight-parts of estradiol, and 0.5 to 2.2 weight-parts of poly L lactic acid were heated at 60 degrees C, and it dissolved in the methylene chloride.

に加温して塩化メチレンに溶解した。得られた溶液を、ポリビニールアルコール 2 重量部とゼラチン 1 重量部を含有する水溶液に添加して攪拌しながら減圧放置して、溶媒を揮発させた。水洗し、篩いにかけてサイズを揃え、凍結乾燥することによってマイクロスフェアー剤を調製した。

Pressure-reduction neglect is carried out adding and stirring the obtained solution in the aqueous solution which contains 2 weight-parts of polyvinyl alcohols, and 1 weight-part of gelatin, the solvent was volatilized.

It rinses, it applied to the sieve and the microsphere agent was prepared for size arranging and by freeze-drying.

## 【0026】

実施例5：貼付剤の調製

ジヒドロテストステロン 5 ~ 24 重量部とエストラジオール 0.1 ~ 0.6 重量部を含有するエタノール溶液を調製した。得られたエタノール溶液 10 重量部とプロピレングリコール 5 重量部をアクリル系重合体溶液（アクリル酸 2-エチルヘキシルとビニルピロリドン (6.5 : 3.5) の共重合体の酢酸エチル溶液）8.5 重量部に添加して、均一に攪拌した。その後、混合液をシリコンコートした剥離紙上に塗布し乾燥することによって、粘着層を形成した。この粘着層の上に、ポリエステル及びナイロン<sup>TM</sup>の 1 : 1 混紡編み物からなる厚さ 50  $\mu\text{m}$  の支持体

## [0026]

## Example 5: Manufacture of a patch

The ethanol solution which contains 5 to 24 weight-parts of dihydro testosterone and 0.1 to 0.6 weight-parts of estradiol was prepared. Obtained 10 weight-parts of ethanol solutions and 5 weight-parts of propylene glycols are added in 85 weight-parts (ethyl acetate solution of the copolymer of a 2-ethyl hexyl acrylate and a vinyl pyrrolidone (65:35)) of acrylic polymer solutions, it stirred uniformly. The adhesion layer was formed by applying a liquid mixture after that on the separate paper which carried out the silicone coating film, and drying. On this adhesion layer, the substrate of thickness 50 micronm which is made of 1:1 blending knitting of polyester and nylon<sup>TM</sup> is crimped by pressure, the patch aiming at percutaneous absorption was prepared.

を圧着して、経皮吸収を目的とする貼付剤を調製した。

## 【0027】

試験例1：インビボ試験（1）

〔試験方法〕 12週齢のSD系雌性ラット（体重230—240g）を一群6匹として計11群用意し、10群をジエチルエーテルで麻酔した。次いで、各個体の腹部を剪毛し、正中線に沿って皮膚および白線から筋層を切開し開腹した。左右の卵巣を体外に引き出して輸卵管と子宮の間を結紩し、電気メスで卵巣を輸卵管と共に切除した。この後、開腹部にペニシリンGナトリウムーストレプトマイシン溶液（ペニシリンG10,000U/ml,ストレプトマイシン10,000μg/ml:GIBCO社製）を生理食塩水で10倍希釈した溶液0.1mlを滴下した。残る1群のラットに対しても、同様に開腹し、ペニシリンGナトリウムーストレプトマイシン溶液を滴下したが、輸卵管と卵巣の摘出は行わなかった。

## [0027]

## Experiment 1: In vivo examination (1)

## (Test method)

Total (230 to 240 g body weight) of 11 groups of 12-week-old SD -based female rats is prepared as 6 animal of groups, 10 groups was anesthetized by the diethyl ether.

Subsequently, the abdominal part of an each object is shaved hair, the muscle layer was cut open and performed laparotomy from the skin and a white line along the median line.

The ovary on either side is drawn out outside of the body, and between an oviduct and uterus is ligated, the ovary was excised with the oviduct with the electric scalpel.

Then, 0.1 ml of solutions which diluted the sodium-penicillin-G-streptomycin solution (penicillin G10,000 U/ml, product made from streptomycin 10,000 microgram/ml:GIBCO) 10 times by the physiological saline was added dropwise at the laparotomy section.

To the 1-group rat which remains, it is as follows.

It performs laparotomy similarly, the sodium-penicillin-G-streptomycin solution was added dropwise.

However, extraction of an oviduct and the ovary was not performed.

## 【0028】

手術翌日から、カルシウム濃度0.4%のカルシウム制限餌（オリエンタル酵母社製）を試験期

## [0028]

From the next day of an operation, the calcium limited food (oriental yeast company make) of 0.4 % of calcium levels is fed over a duration of

間に亘って給餌するとともに、  
術後 4 週間経過したところで各  
群に対して、それぞれ特定の試  
料の投与を開始した。すなわち、  
9 群の卵巢摘出ラットに対して  
は、表 1 に記載される量のジヒ  
ドロテストステロン（フルカ社  
製）とエストラジオール（シグ  
マ社製）をオリーブ油に溶解し  
た試料を皮下投与した（EST  
群 1～4、DHT 群 1、併用群  
1～4）。残りの卵巢摘出ラット  
1 群には対照群としてプラセボ  
を投与した（対照群 1）。また、  
偽手術を施した卵巢保有ラット  
1 群にもプラセボを投与した  
(偽手術群 1)。各投与は 1 日 1  
回とし、5 日連続投与して 2 日  
間休薬するサイクルを 8 週間繰  
り返した。8 週間の投薬の前後  
で各ラットの体重を測定し、投  
薬による体重増加量を調べた。  
投薬試験後、ラットに二酸化炭  
素を吸入して安楽死させ、大腿  
骨を採取して直ちに 10% 中性  
ホルマリン緩衝液に浸して固定  
した。固定した各ラットの大転  
骨の平均骨密度を二重 X 線骨塩  
測定装置（DSC-600 形、  
アロカ社製）により測定した。

test.

Also, the administration of a respectively specific sample was started to each group in the place which elapsed for postoperative four weeks.

That is, to a 9-group ovariectomy rat, it is as follows.

The sample which dissolved the dihydro testosterone (product made by "Furuka") and estradiol (Sigma company) of the amount indicated in Table 1 in olive oil was subcutaneously administered (EST group 1-4, DHT group 1, combined use group 1-4).

To the 1 group of the remaining ovariectomy rats, the placebo was administered as control group (control group 1).

Moreover, the placebo was administered also to 1 group of ovary retention rats which gave the fake operation (fake operation group 1).

Each administration is taken as 1 times per day, the cycle which will carry out continuous administration for five days, and withdraws for two days was repeated for eight weeks.

The body weight of each rat is measured before and after the medication for eight weeks, the body-weight-gain amount by medication was investigated.

After a medication examination, a carbon dioxide is inhaled to a rat and it is euthanized.

The femur was collected, and it dipped in neutral formalin buffer 10% immediately, and fixed.

The average bone density of the femur of each fixed rat was measured by the double X-ray bone-salt measuring device (DSC-600 type, Aloka make).

【0029】

[0029]

【表1】

[TABLE 1]

	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	
	エストラジオール (EST)	ジヒドロテストステロン (DHT)
偽手術群1	—	—
対照群1	—	—
EST群1	0.02	—
EST群2	0.2	—
EST群3	2.0	—
EST群4	20.0	—
DHT群1	—	400
併用群1	0.02	400
併用群2	0.2	400
併用群3	2.0	400
併用群4	20.0	400

## Dosage

Estradiol      Dihydro testosterone

Fake operation group 1

Control group 1

EST group 1-4

DHT group 1

Combined use group 1-4

【0030】

[0030]

(Result)

〔結果〕各群ラットの大脛骨の平均骨密度を測定した結果を図1に示す。エストラジオール単

The result of having measured the average bone density of the femur of each group rat is shown in FIG. 1.

独投与群では、投与量に相關した骨密度の増加が認められた(EST群1～4)。しかし、エ

By the estradiol by-itself administration group, the increase in the bone density correlated with the dosage was observed (EST group 1-4).

ストラジオールの投与量が少ないEST群では、対照群を上回る骨密度は認められなかった。一方、エストラジオールをジヒドロテストステロンと併用することによって、エストラジオール低投与量群を含むすべての併用群で骨密度が高まつた（併用群1～4）。また、エストラジオール0.2 $\mu$ g/kg/日以上の併用群において、対照群より有意に高い骨密度が確認された。併用群3および併用群4では、それぞれ対応する用量のDHT群1、EST群3およびEST群4よりも高い骨密度を示した。中でも、EST群4と併用群2との比較、あるいはEST群3と併用群1との比較から、エストラジオールにジヒドロテストステロンを併用することにより、エストラジオールの投与量を減量できることが確認された。

### [0031]

各群ラットへの試料投与による体重増加量を測定した結果を図2に示す。卵巣を摘出した対照群の体重増加量は偽手術群よりも大きかった。また、エストラジオール単独投与群では、投与量を増すことによって体重の増加が抑制された（EST群1～4）。一方、ジヒドロテストステロン単独投与群では、逆に対照

However, the bone density exceeding the control group was not observed in an EST group with few dosages of the estradiol.

On the other hand, the bone density increased by all the combined use groups containing an estradiol low dosage group by using the estradiol together with the dihydro testosterone (combined use group 1-4).

Moreover, estradiol 0.2 microgram/kg /day In the combined use group beyond this, the bone density significantly higher than the control group was checked.

By the combined use group 3 and the combined use group 4, the bone density higher than DHT group 1 of the dosage respectively corresponding, EST group 3, and EST group 4 was shown.

Particularly, it is the comparison with EST group 4 and the combined use group 2, or from the comparison with EST group 3 and the combined use group 1, it was checked by using the dihydro testosterone together to the estradiol that the quantity of the dosage of an estradiol can be reduced.

### [0031]

The result of having measured the body-weight-gain amount by the sample administration to each group rat is shown in FIG. 2.

The body-weight-gain amount of the control group which extracted the ovary was larger than the fake operation group.

Moreover, by the estradiol by-itself administration group, the increase in a body weight was suppressed by increasing a dosage

群よりも体重が増加する傾向を示した。このようなジヒドロテストステロンの体重増加作用は、併用群ではエストラジオールの投与量に依存して低下した。特に、併用群3および4では、体重増加量が偽手術群とほぼ同じであった。また、EST群と併用群の比較により、エストラジオールの体重増加抑制作用をジヒドロテストステロンが軽減する傾向が認められた。

(EST group 1-4).  
On the other hand, by the dihydro testosterone by-itself administration group, the trend which a body weight increases from the control group conversely was shown.  
Such a body-weight-gain effect of the dihydro testosterone depended and fell to the dosage of the estradiol by the combined use group.  
Especially, by the combined use groups 3 and 4, the body-weight-gain amount was nearly identical to the fake operation group.  
Moreover, the trend for the dihydro testosterone to lighten the body-weight-gain inhibitory effect of the estradiol was observed by comparison of an EST group and a combined use group.

## 【0032】

試験例2：インビボ試験（2）

[試験方法] 試験例1と同じ方法によって、卵巣摘出ラット9群と偽手術を施した卵巣保有ラット1群を用意した（1群7匹）。全てのラットに手術の翌日からカルシウム濃度0.4%のカルシウム制限餌を給餌した。また、手術から4週間経過したところで各群に対して、それぞれ特定の試料の投与を開始した。すなわち、8群の卵巣摘出ラットに対しては、表2に記載される量のエストラジオールとジヒドロテストステロンを含有するように実施例2に準じて調製した水性懸濁液を皮下投与した（EST群21～22、DH群21～22、併用群21～

## [0032]

## Experiment 2: In vivo examination (2)

## (Test method)

By the same method as Experiment 1, 9 groups of ovariectomy rats and 1 group of ovary retention rats which gave the fake operation were prepared (1 group 7 animal).  
The calcium limited food of 0.4 % of calcium levels was fed from the next day of an operation to all rats.  
Moreover, the administration of a respectively specific sample was started from the operation to each group in the place which elapsed for four weeks.  
That is, to a 8-group ovariectomy rat, it is as follows.  
The water-based suspension prepared according to Example 2 so that the estradiol and the dihydro testosterone of an amount which are indicated in Table 2 might be

24)。残りの卵巢摘出ラット1群には対照群としてプラセボを投与した。また、偽手術を施した卵巣保有ラット1群にもプラセボを投与した。各投与は1日1回とし、5日連続投与して2日間休薬するサイクルを12週間繰り返した。12週間の投薬の前後で各ラットの体重を測定し、投薬による体重増加量を調べた。投薬試験後、ラットに二酸化炭素を吸入して安樂死させ、大腿骨を採取して直ちに10%中性ホルマリン緩衝液に浸して固定した。固定した各ラットの大腿骨の平均骨密度を二重X線骨塩測定装置(DSC-600形、アロカ社製)により測定した。測定は、大腿骨近位端から1cmまでの部位、大腿骨遠位端から1cmまでの部位、および大腿骨全体について行った。

contained was subcutaneously administered (EST group 21-22, DHT group 21-22, combined use group 21-24).  
 To the 1 group of the remaining ovariectomy rats, the placebo was administered as control group.  
 Moreover, the placebo was administered also to 1 group of ovary retention rats which gave the fake operation.  
 Each administration is taken as 1 times per day, the cycle which will carry out continuous administration for five days, and withdraws for two days was repeated for 12 weeks.  
 The body weight of each rat is measured before and after the medication for 12 weeks, the body-weight-gain amount by medication was investigated.  
 After a medication examination, a carbon dioxide is inhaled to a rat and it is euthanized.  
 The femur was collected, and it dipped in neutral formalin buffer 10% immediately, and fixed.  
 The average bone density of the femur of each fixed rat was measured by the double X-ray bone-salt measuring device (DSC-600 type, Aloka make).  
 The measurement followed the site from a femur proximal edge to 1 cm, the site from a femur far end to 1 cm, and the whole femur.

【0033】

[0033]

【表2】

[TABLE 2]

投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		
	エストラジオール (E.S.T.)	ジヒドロテストステロン (D.H.T.)
偽手術群2	—	—
対照群2	—	—
E.S.T群2.1	0.2	—
E.S.T群2.2	2.0	—
D.H.T群2.1	—	2.0
D.H.T群2.2	—	8.0
併用群2.1	0.2	2.0
併用群2.2	2.0	2.0
併用群2.3	0.2	8.0
併用群2.4	2.0	8.0

## Dosage

Estradiol      Dihydro testosterone

Fake operation group 2

Control group 2

EST group 21 and 22

DHT group 21 and 22

Combined use group 21-24

【0034】

[0034]

(Result)

〔結果〕各群ラットの大脛骨の平均骨密度を測定した結果を表3に示す。表中の骨密度は(平均値) ± (標準偏差)で示した。

The result of having measured the average bone density of the femur of each group rat is shown to Table 3.

The bone density in a table was shown by +/- (mean value) (standard deviation).

【表3】

[TABLE 3]

大腿骨の各部の骨密度			
	平均骨密度 (mg/cm <sup>3</sup> )		
	近位端1cm	遠位端1cm	全大腿骨
偽手術群2	129.6±3.94**	163.3±7.62**	156.4±6.64**
対照群2	118.6±6.97	140.7±6.37	145.9±6.88
E.S.T群2-1	123.5±11.05	144.7±3.94	151.8±5.87
E.S.T群2-2	122.1±7.27	148.7±4.10	149.0±4.10
D.H.T群2-1	117.5±8.05	145.0±6.28	146.9±6.78
D.H.T群2-2	117.6±11.85	147.0±9.87	148.7±9.55
併用群2-1	123.6±5.81	149.0±8.41	148.1±8.07
併用群2-2	127.9±7.47*	148.5±5.02	150.1±4.52
併用群2-3	125.4±11.70*	149.7±6.37*	151.8±6.56
併用群2-4	126.2±10.70*	146.6±7.06	149.0±6.48

(DUNNETの片側検定法による検定結果)

\* 対照群2に対して危険率5%で有意  
\*\* 対照群2に対して危険率1%で有意

The bone density of each part of a femur

Average bone density

Proximal edge      Far end      All femurs

Fake operation group 2

Control group 2

EST group 21 and 22

DHT group 21 and 22

Combined use group 21-24

(Test result by the one side assay of DUNNET)

\* Significant at 5 % of level of significances to a control group 2

\* Significant at 1 % of level of significances to the \* control group 2

【0035】

[0035]

この試験によって、試験例1よりもジヒドロテストステロンの投与量を低くしても、エストラジオールと併用することによって骨密度を増加させることができることが確認された。すなわち、ジヒドロテストステロンは

By this examination, even if it made the dosage of the dihydro testosterone lower than Experiment 1, it was checked by using together with the estradiol that a bone density can be made to increase.

20～80 μg/kg/dayで十分にエストラジオールの骨密度

That is, it was checked that the dihydro testosterone fully reinforces a bone density increase effect of the estradiol by 20 to 80 microgram/kg/day.

増加作用を増強することが確認された。また、骨密度の増加は近位端（大腿骨頸部側）と遠位端（膝関節側）で大きく、中でも近位端において大きな骨密度増加が認められた（EST群22、23、24）。エストラジオールを $0.2\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （ $60\text{ kg}$ のヒト当たり $12\text{ }\mu\text{g}$ ）という低用量で投与して骨密度増加を確認した例は現在迄に報告されていない。エストラジオールをジヒドロテストステロンと併用することによって、このような低用量であっても十分な骨密度の増加が期待できる。

### 【0036】

各群ラットへの試料投与による体重増加量を測定した結果を図3に示す。エストラジオール $2\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群（EST群22）では体重増加が抑制され、その作用はジヒドロテストステロン $80\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を併用しても確認された（併用群24）。しかし、エストラジオール $0.2\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群（EST群21）では体重増加抑制は認められなかった。一方、ジヒドロテストステロン $20\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群（DHT群21）では体重に影響は認められなかつたが、ジヒドロテストステロン $80\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群（DHT群22）では体重

Moreover, the increase in a bone density is large at a proximal edge (neck-of-femur side) and a far end (knee-joint side), particularly in the proximal edge, the major bone density increase was observed (23 EST group 22, 24).

The example which administered the estradiol by low dose called  $0.2\text{ microgram(s)/kg /day}$  (per  $60\text{kg}$  human  $12\text{ microgram(s)}$ ), and checked the bone density increase is not reported by the present.

By using the estradiol together with the dihydro testosterone, even if it is such a low dose, the increase in sufficient bone density is expectable.

### [0036]

The result of having measured the body-weight-gain amount by the sample administration to each group rat is shown in FIG. 3.

A body weight gain is suppressed by estradiol  $2\text{ microgram/kg /day}$  administration group (EST group 22), even if the effect used together the dihydro testosterone  $80\text{ microgram/kg /day}$ , it was checked (combined use group 24).

However, body-weight-gain suppression was not observed by estradiol  $0.2\text{ microgram/kg /day}$  administration group (EST group 21).

On the other hand, by the dihydro testosterone  $20\text{ microgram/kg /day}$  administration group (DHT group 21), influence was not observed in a body weight.

However, the trend of a body weight gain was observed by the dihydro testosterone  $80\text{ microgram/kg /day}$ .

増加の傾向が認められた。しかし、その作用はエストラジオールを併用することによって軽減された（併用群23、24）。この体重増加量測定結果は、エストラジオールとジヒドロテストステロンのホルモン作用が相互に拮抗することを示している。従って、ジヒドロテストステロンの体重増加作用は、エストラジオールを併用することによって抑制できると考えられる。

microgram/kg /day administration group (DHT group 22).  
 However, it lightened the effect by using the estradiol together (combined use groups 23 and 24).  
 This body-weight-gain amount measurement\_result is showing that the hormone action of the estradiol and the dihydro testosterone competes mutually.  
 Therefore, it is thought that a body-weight-gain effect of the dihydro testosterone can be suppressed by using the estradiol together.

【0037】

[0037]

**【発明の効果】**

本発明の医薬を用いれば、副作用を回避または低減しながら効果的に骨密度を維持あるいは増加させることができる。このため、骨粗鬆症をはじめとする骨密度低下を伴う疾患に対して、本発明は極めて有効である。

**[ADVANTAGE of the Invention]**

A bone density can be made to maintain or increase effectively, if the pharmaceutical of this invention is used, avoiding or reducing a side effect.

For this reason, this invention is very effective to the illness accompanying bone density decline including osteoporosis.

**【図面の簡単な説明】****[BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS]****【図1】**

ラット大腿骨の平均骨密度を示す図である（試験例1）。

**[FIG. 1]**

It is the figure which shows the average bone density of a rat femur (Experiment 1).

**【図2】**

ラットへの試料投与による体重増加量を示す図である（試験例1）。

**[FIG. 2]**

It is the figure which shows the body-weight-gain amount by the sample administration to a rat (Experiment 1).

## 【図3】

ラットへの試料投与による体重增加量を示す図である(試験例2)。

## [FIG. 3]

It is the figure which shows the body-weight-gain amount by the sample administration to a rat (Experiment 2).

## 【符号の説明】

図1 (DUNNETの片側検定法による検定結果)

++ 偽手術群1に対して危険率1%で有意

\* 対照群1に対して危険率5%で有意

\*\* 対照群1に対して危険率1%で有意

# # DHT群1に対して危険率5%で有意

# DHT群1に対して危険率1%で有意

\$\$1 EST群1に対して危険率1%で有意

\$\$3 EST群3に対して危険率1%で有意

\$4 EST群4に対して危険率1%で有意

図2 (DUNNETの片側検定法による検定結果)

\* 対照群1に対して危険率5%で有意

\*\* 対照群1に対して危険率1%で有意

# DHT群1に対して危険率5%で有意 (併用群1～4についてのみ検定)

# # DHT群2に対して危険率1%で有意 (併用群1～4に

## [Description of Symbols]

FIG. 1 (test result by the one side assay of DUNNET)

++ Significant at 1 % of level of significances to the fake operation group 1

\* Significant at 5 % of level of significances to the control group 1

\*\* Significant at 1 % of level of significances to the control group 1

# # Significant at 5 % of level of significances to DHT group 1

# Significant at 1 % of level of significances to DHT group 1

\$\$1 Significant at 1 % of level of significances to \$\$1 EST group 1

\$\$3 Significant at 1 % of level of significances to \$\$3 EST group 3

\$4 Significant at 1 % of level of significances to \$4 EST group 4

FIG. 2 (test result by the one side assay of DUNNET)

\* Significant at 5 % of level of significances to the control group 1

\*\* Significant at 1 % of level of significances to the control group 1

# Significant at 5 % of level of significances (it assayed only about the combined use group 1-4) to DHT group 1

# # Significant at 1 % of level of significances (it assayed only about the

についてのみ検定)

図3 (DUNNETの片側検定法による検定結果)

\*\* 対照群2に対して危険率  
1%で有意

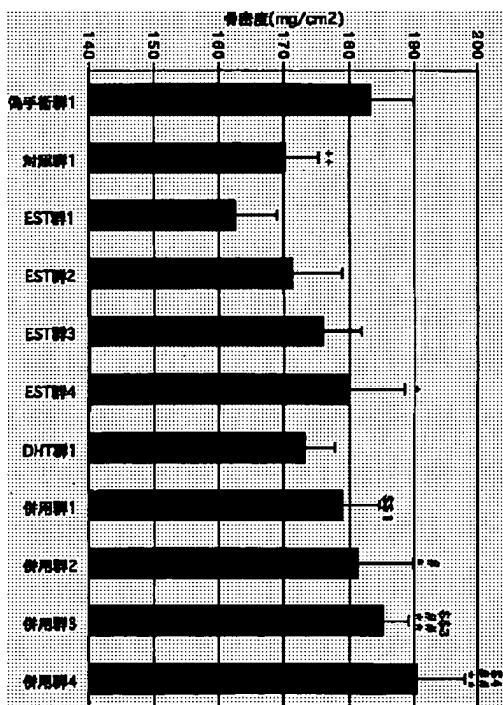
combined use group 1-4) to DHT group 2

FIG. 3 (test result by the one side assay of  
DUNNET)

\*\* Significant at 1 % of level of significances  
to the control group 2

【図1】

[FIG. 1]



Bone density

Fake operation group 1

Control group 1

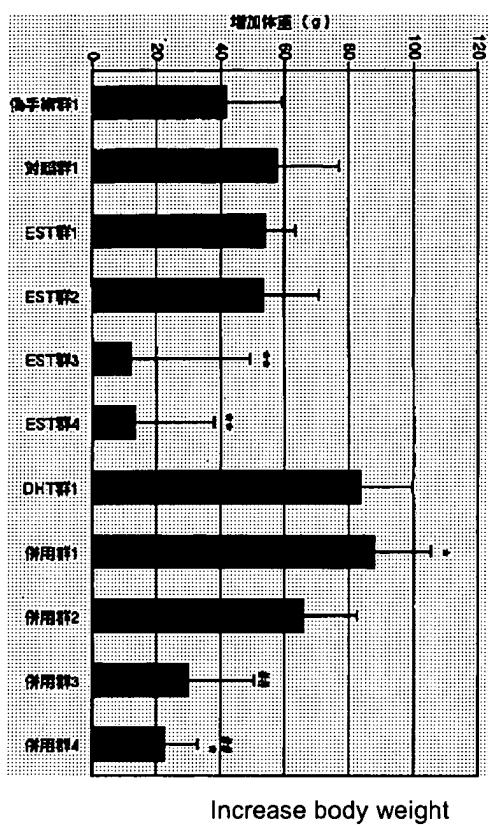
EST group 1-4

DHT group 1

Combined use group 1-4

【図2】

[FIG. 2]



Increase body weight

Fake operation group 1

Control group 1

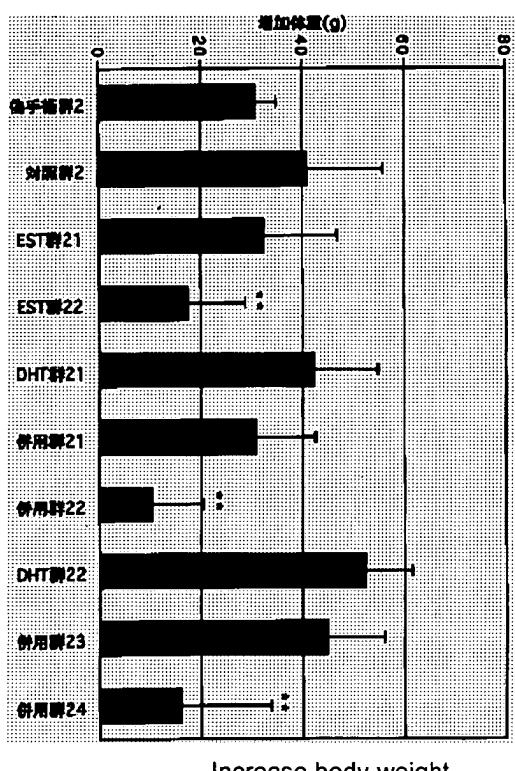
EST group 1-4

DHT group 1

Combined use group 1-4

【図 3】

[FIG. 3]



Increase body weight

Fake operation group 2

Control group 2

EST group 21 and 22

DHT group 21

Combined use group 21 and 22

DHT group 22

Combined use group 23 and 24

## DERWENT TERMS AND CONDITIONS

*Derwent shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Derwent translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.*

Derwent Information Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our home page:

"WWW.DERWENT.CO.UK" (English)

"WWW.DERWENT.CO.JP" (Japanese)